

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора

Орлова Сергея Владимировича

на диссертацию Алексахиной Светланы Николаевны

на тему «Характеристика СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по

специальности 14.01.12 - онкология.

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) является самым частым онкологическим заболеванием у женщин. Прицельное изучение BRCA1- и BRCA2-ассоциированных карцином молочной железы позволило достичь прогресса в разработке противоопухолевых препаратов. Более редкие разновидности наследственного РМЖ, к которым относятся опухоли с мутациями в гене СНЕК2, изучены значительно меньше. В некоторых исследованиях была предпринята попытка дать морфологическое и иммунофенотипическое описание СНЕК2-индуцированных опухолей, однако результаты этих работ противоречивы. При этом в литературе есть данные об отличиях СНЕК2-зависимых опухолей от спорадических и от BRCA1-ассоциированных новообразований по их клинико-биологическим свойствам, например по экспрессии гормональных рецепторов и по чувствительности к химиотерапии. Эти факты определяют актуальность избранной темы работы.

Научная новизна, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна данного исследования очевидна. Впервые выполнен систематический анализ соматического статуса локуса СНЕК2 в СНЕК2-ассоциированных опухолях. Определен спектр соматических мутаций в СНЕК2-зависимых опухолях молочной железы, посредством высокопроизводительного экзомного секвенирования. Выполнено исследование «случай-контроль» для определения

вовлеченности наследственных мутаций СНЕК2 в формирование предрасположенности к РМЖ.

Достоверность результатов настоящего диссертационного исследования подтверждается большим объемом исследованных выборок пациентов и здоровых лиц. В частности, для исследования вклада наследственных мутаций СНЕК2 в заболеваемость раком молочной железы проанализированы образцы ДНК 1024 онкологически здоровых женщин и 1750 больных раком молочной железы. Для 91 пациентки были проанализированы клинико-морфологические параметры СНЕК2-зависимых опухолей. В 46 случаях проведен комплексный анализ соматического статуса гетерозиготности в локусе гена СНЕК2 для опухолевых образцов. Для 9 случаев был выполнен высокопроизводительный экзомный анализ.

Работа выполнена на высоком научно-техническом и методическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических методов, адекватных сформулированным автором задачам исследования.

Результаты исследования проанализированы с использованием современных статистических методов, что подтверждает их обоснованность и достоверность.

Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Практическая значимость исследования

Около 3% РМЖ вызваны присутствием наследственных мутаций в гене СНЕК2. В диссертационном исследовании С.Н. Алексахиной показано, что по молекулярно-генетическим особенностям опухоли, ассоциированные с мутацией del5395, значительно отличаются от опухолей связанных с мутациями 1100delC и IVS2+1A>G. Молекулярно-генетическая гетерогенность группы СНЕК2-зависимых опухолей – чрезвычайно важный для клинической практики факт. Дальнейшие исследования должны быть направлены на

исследования особенностей лекарственной чувствительности СНЕК2-ассоциированных опухолей с учетом типа мутации.

Структура и содержание диссертации

Рецензируемая работа изложена на 102 страницах и состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения полученных данных, заключения и выводов. Библиографический указатель включает 149 источников, в том числе 2 отечественных и 147 зарубежных.

Во введении продемонстрирована высокая актуальность научной работы, поставлены цели и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, показаны источники апробации и внедрения результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведен обзор научной литературы по теме диссертации. Он содержит 6 частей, посвящённых синдрому наследственного рака молочной железы и яичников, структуре и функциям гена СНЕК2, описанию спектра и частоты наследственных мутаций СНЕК2, описанию иммунофенотипических и клинических особенностей СНЕК2-ассоциированных опухолей. Автор изложил сведения о клинико-биологических особенностях СНЕК2-ассоциированных карцином и продемонстрировал современные возможности исследования подобных опухолей. Обзор написан хорошим литературным языком, сложные положения излагаются ясно, что свидетельствует о глубоком знании предмета автором.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» включает дизайн работы и описание методов исследования. Следует отметить, что работа выполнена на большом объеме исследованного материала. Детально изложены методики молекулярно-генетического анализа. Данный раздел выполнен на хорошем методическом уровне, что позволяет автору корректно проанализировать набранный материал и получить достоверные результаты.

Третья глава «Результаты собственных исследований» включает 4 подраздела: анализ частоты повторяющихся мутаций СНЕК2 у больных раком молочной железы и здоровых доноров, анализ клинико-морфологических особенностей пациенток с наследственными мутациями СНЕК2, анализ соматического статуса локуса СНЕК2 в СНЕК2-ассоциированных опухолях, высокопроизводительное экзомное секвенирование СНЕК2-ассоциированных карцином молочной железы. Важно отметить систематический подход к анализу характеристик опухолей молочной железы с мутациями в гене СНЕК2, а также хорошее изложение полученных результатов, как в письменной, так и в графической форме.

В четвертой главе представлено сравнение результатов с общемировыми данными, выполнен анализ полученных результатов.

Выводы конкретны и соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационной работы.

Работа изложена логично, ясным языком, легко читается. Принципиальных замечаний нет.

Автореферат и опубликованные по теме диссертации работы достаточно полно отражают ее основное содержание.

Заключение.

Диссертация Алексахиной Светланы Николаевны на тему «Характеристика СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 - онкология является самостоятельной законченной квалификационной научно-исследовательской работой, которая содержит решение актуальной задачи - оценку молекулярно-генетических характеристик СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы.

По объему проведенного исследования, научной новизне и практической значимости полученных автором результатов работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 01.10.2018 г., №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Алексахина С.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.12 – онкология.



Директор
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт медицинской приматологии»

Орлов Сергей Владимирович

«28» ноября 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский
институт медицинской приматологии»
+7 (862) 243-20-28
E-mail: mail@primatologia.ru
354376, Краснодарский край, г. Сочи,
Адлерский р-н, с. Весёлое, ул. Мира, д.177